

ГРАНУЛЯЦИОННАЯ ТКАНЬ КАК РАЗНОВИДНОСТЬ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ (обзор)

*В.Г. Никонорова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>

*В.В. Криштоп** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>

*Т.А. Румянцева*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-4065>

*Национальный исследовательский университет ИТМО
(Санкт-Петербург)

**Ярославский государственный медицинский университет
(г. Ярославль)

Современные ученые не имеют единого мнения о месте тканей рубца и, в частности, грануляционной ткани в классификации волокнистых соединительных тканей. Обобщение литературных данных о строении и развитии фиброзных тканей рубца стало целью данной статьи. В фокусе работы оказалась грануляционная ткань. Показано, что основными клетками грануляционной ткани являются миофибробласты, в совокупности с фибробластами, а также старые фибробласты, эндотелиальные клетки и иммунные клетки. Миофибробласты характеризуются развитым цитоскелетом, представленным стресс-волокнами, что обеспечивает активную миграцию этих клеток и ремоделирование окружающего межклеточного вещества. Развитый синтетический аппарат миофибробласта кроме синтеза компонентов межклеточного вещества обуславливает паракринную активность клетки, поддерживающую гомеостаз клеточных компонентов грануляционной ткани. Межклеточное вещество грануляционной ткани представлено волокнами коллагена III типа, эластические волокна отсутствуют. Основное аморфное вещество обладает высокой степенью гидратации и низкой механической жесткостью, богато гликозаминогликанами, коллагеназами и фибронектином, что значительно облегчает миграцию миофибробластов, эндотелиоцитов и клеток – предшественниц фибробластов. Способность межклеточного вещества накапливать ростовые факторы играет важную роль в трансдифференцировке клеток-предшественниц в миофибробласты. Сосуды грануляционной ткани являются источником клеток-предшественниц, играющих ключевую роль в формировании гранул новообразованной ткани вокруг сосуда. Апоптоз миофибробластов служит пусковым механизмом дифференцировки грануляционной ткани в плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань. Одновременно с этим коллаген III типа замещается на коллаген I типа, появляются эластические волокна, тормозится ангиогенез и запускаются механизмы, обеспечивающие симпатическую иннервацию соединительной ткани. Таким образом, грануляционную ткань можно рассматривать как временную соединительную ткань, являющуюся одним из примеров дедифференцировки, протекающей не только на клеточном, но и на тканевом уровне.

Ключевые слова: фибробласт, миофибробласт, соединительная ткань, рубцы, кожа.

Ответственный за переписку: Никонорова Варвара Геннадьевна, адрес: 191002, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9; e-mail: bgnikon@gmail.com

Для цитирования: Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. Грануляционная ткань как разновидность соединительных тканей (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 2. С. 167–179. DOI: 10.37482/2687-1491-Z098

Исследование грануляционной ткани представляет большую актуальность ввиду ее широкой представленности в механизмах нормального и патологического ранозаживления [1]. Однако место рубцовых тканей в классификации волокнистых тканей воспринимается многими авторами неоднозначно. Для описания уровня развития ткани используются трудно сопоставимые между собой термины, такие как «молодая» [2, 3], созревающая [4], незрелая [5], полноценная [6], заместительная [7] грануляционная ткань. Обобщение литературных данных о развитии фиброзных тканей рубца стало целью нашей работы.

Клетки грануляционной ткани

Фибробласты грануляционной ткани возникают из двух источников – рядом расположенные фибробласты прилежащих анатомических образований и миграция клеток-предшественниц. В образовании грануляционной ткани в пределах кожи задействованы два пула фибробластов близлежащей соединительной ткани кожи. Один из них формирует верхнюю дерму, включая дермальный сосочек, регулирующий рост волос, и мышцу *arrector pili*. Другой формирует нижнюю дерму и включает ретикулярные фибробласты, которые синтезируют основную часть фибриллярного внеклеточного матрикса. При образовании волосяного фолликула наиболее активен первый пул фибробластов. При формировании грануляционной ткани на месте раневого дефекта первая волна дермального восстановления опосредуется нижними линиями фибробластов, а верхние дермальные фибробласты рекрутируются только во время реэпителизации [8]. Этот механизм намеренно был использован в ряде исследований, продемонстрировавших ускорение ячеистой реэпителизации раны под влиянием введения аутологичных дермальных фибробластов на дно раны [9].

Второй источник фибробластов грануляционной ткани представлен пулом мигрирующих клеток. Во-первых, это мезенхимальные стволовые клетки [10, 11]. Во-вторых, это мигрирующие клетки – предшественницы фибробластов,

которые в англоязычной литературе получили название «фиброциты». Фиброциты попадают в поврежденную кожу вместе с воспалительными клетками и затем могут приобретать миофибробластный фенотип [12]. В послеожоговых рубцах фиброциты привлекаются к месту поражения, где они стимулируют местную воспалительную реакцию и продуцируют белки межклеточного матрикса, тем самым способствуя образованию гипертрофических рубцов [13]. Фиброциты также способны дифференцироваться в миофибробласты [14] и адипоцитоподобные клетки [15, 16], хондроциты и остеобласты [17].

Одним из важных факторов роста, продуцируемых фибробластами, является TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), который индуцирует образование грануляционной ткани и дифференцировку миофибробластов [18].

Фибробласты продуцируют внеклеточный матрикс, в основном в форме коллагена; этот накопленный коллаген образует большую часть возможного рубца [19].

Сенесцентные фибробласты являются терминальной формой фибробластов, возникающей при клеточном старении. Клеточное старение – это состояние стойкой пролиферативной неактивности, вызванное внешними и внутренними стрессами клетки, включая дисфункцию теломер. По периферии грануляционной ткани сенесцентные фибробласты временно накапливаются в месте повреждения, где, как считается, они ограничивают фиброз [20], способствуют трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты [21] и привлекают иммуномодулирующие клетки, которые в конечном итоге устраняют вновь образованные стареющие клетки в месте повреждения [22]. Сенесцентные фибробласты динамично меняются, что приводит к изменению их паракринной активности. В течение нескольких часов после начала старения в составе секрета соматических фибробластов человека превалирует трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1) [22], который способствует трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты. Примерно после четырех–шести

дней старения секретом клеток меняется, на первое место выходит секреция провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 6 (IL-6) и 8 (IL-8). Показано, что кондиционированная среда из сенесцентных фибробластов, а также ряд молекул, содержащихся в их секрете, включая TGF- β 1 и IL-1, могут вызывать клеточное старение в соседних фибробластах [23, 24]. Также продемонстрировано, что сенесцентные фибробласты могут способствовать трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты [25].

Миофибробласты представляют собой клетки стромального (фибробластического) дифферона, фибробласты, отличительной особенностью которых является наличие сократительных филаментов в цитоплазме – миозина и гладкомышечного актина, которые входят в состав нехарактерных для фибробластов микрофиламентов цитоскелета, получивших название «стресс-волокна» [26]. Миофибробласты также формируют фокальные контакты при помощи интегринов с окружающим их межклеточным матриксом, тем самым напоминая гладкомышечные клетки [27].

Суть сократительной функции миофибробластов состоит в том, что актин при помощи интегринов связывается с внеклеточным компонентом фибронектином, прикрепляется к волокнам коллагена, втягивается и притягивает к себе волокна коллагена. Когда этот процесс становится массовым, наступает сокращение и закрытие раны [18].

Источниками миофибробластов могут быть различные виды клеток, такие как фибробласты, перициты, гладкомышечные, эпителиальные, эндотелиальные клетки, перисинусоидные клетки печени, мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки и фиброциты [28, 29]. Доля этих источников может значительно различаться в зависимости от топографии формирующейся грануляционной ткани и локального спектра стимулирующих дифференцировку факторов. Вклад стволовых клеток костного мозга в формирование миофибробластов колеблется от нескольких процентов до примерно 80 % [14]. Фиброциты дифференци-

руются в миофибробласты под воздействием эндотелина-1. Из эпителиальных клеток миофибробласты образуются путем эпителиально-мезенхимального перехода [30]. Однако основным источником возникновения таких клеток, как правило, являются фибробласты.

Под действием механического напряжения, фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF) фибробласты претерпевают трансдифференцировку в низкодифференцированную форму миофибробласта – протомиофибробласт. Последняя хотя и обладает стресс-волоконками в цитоплазме, однако лишена гладкомышечного актина [31] и содержит только β - и γ -цитоплазматические актины [32]. Предполагается, что эти стресс-волокна, не обладая выраженной способностью к сокращению, вызывают лишь предварительное натяжение и ремоделирование окружающего межклеточного вещества [33]. В дальнейшем протомиофибробласты дифференцируются в миофибробласты.

Первичным фактором, который инициирует трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты у людей, является TGF- β 1 – цитокин, который, как это ни парадоксально, также вызывает постоянное старение фибробластов. Хотя эти наблюдения кажутся противоречивыми, они повышают вероятность того, что трансдифференцировка и клеточное старение имеют общий путь [34]. Присутствие фибронектина, изменение механических свойств межклеточного матрикса и активность тучных клеток, приводящих к выбросу гистамина, триптазы и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), также регулируют дифференцировку в миофибробласты [35]. Простагландины, брадикинины, адреналин и норадреналин модулируют функцию сокращения миофибробластов [28].

Морфологически миофибробласты представляют собой веретеновидные или звездчатые клетки с бледной эозинофильной цитоплазмой [26]. Цитоплазма этих клеток содержит секреторные гранулы гликогена. На периферии клетки располагаются неравномерно распределенные миофиламенты [26], ориентированные

вдоль клеточной оболочки [18]. Миофибробласты обладают синтетическим аппаратом. Они способны секретировать коллагены (I, III, IV и V типов), гликопротеины (например, фибронектины, ламинины и тенасцин), протеогликаны (например, агрекан, синхроны, перлекан и декорин) и эластины, матриксные металлопротеиназы-1, 2 и 3 (ММП-1, 2 и 3). Интересно, что миофибробласты – непролиферирующие клетки, проявляющие признаки повреждения ДНК [36]. Также нет данных в пользу того, что миофибробласты могут претерпеть обратную трансдифференцировку в фиброциты и потерять способность к экспрессии сократительных волокон [18].

Таким образом, миофибробласты способствуют ремоделированию тканей после травмы, участвуя во всех трех фазах заживления ран [37].

Эндотелиальные клетки ответственны за реваскуляризацию на участке раны. Гипоксия – важная движущая сила ангиогенеза раны. Экспрессия гена *HIF-1α* из-за гипоксического градиента между зоной образующейся грануляционной ткани и васкуляризированным микроокружением запускает продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [38]. Первоначально находящиеся в состоянии покоя резидентные эндотелиальные клетки активируются несколькими ангиогенными факторами, включая фактор роста фибробластов, VEGF, фактор роста тромбоцитов (PDGF), ангиогенин и трансформирующие факторы роста α и β (TGF- α и TGF- β). После активации эндотелиальные клетки претерпевают четыре события в формировании новых кровеносных сосудов [18]:

- синтез протеаз – распад межклеточного вещества соединительной ткани;
- хемотаксис;
- миграцию;
- ремоделирование сосудов и формирование капиллярной сети.

Большое значение в образовании грануляций имеет рост сосудов. При этом вновь образующиеся капилляры под давлением поступающей в них крови приобретают линейное направление от окружающей грануляционную

ткань сосудистой сети. В том случае, когда грануляционная ткань располагается в ране, ангиогенез направлен из глубины на поверхность, где новообразованные сосуды, будучи не в состоянии анастомозировать с сосудами, растущими с противоположного края ткани, делают крутой изгиб и возвращаются обратно в дно или стенку раны, из которой первоначально росли. Образуются капиллярные петли. В области этих петель из капилляров мигрируют клетки-предшественницы, дифференцируются миофибробласты и фибробласты, синтезирующие межклеточное вещество соединительной ткани. Таким образом, раневое ложе заполняется мелкими гранулами соединительной ткани, в основании которых лежат петли капилляров.

Данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что анастомозирование в грануляционной ткани развито несильно и увеличение перфузии новообразованной ткани достигается путем расширения просвета имеющихся сосудов [39]. Очевидно, это обусловлено локальной гипоксией, приводящей к выработке эндотелиальными клетками оксида азота, который способствует расширению сосудов и ангиогенезу, улучшая местный кровоток.

Стабилизация роста сосудов регулируется ангиопоэтином (Ang-1), тирозинкиназой с иммуноглобулин-подобным и EGF-подобным доменами 2 (Tie-2), гладкомышечными клетками и перицитами. Продукция PDGF и привлечение гладкомышечных клеток и перицитов ко вновь формирующейся сосудистой сети регулируются связыванием Ang-1 с его рецептором Tie-2 на активированных эндотелиальных клетках [40].

Иммунные клетки представлены клетками крови и их дифференцированными потомками. Нейтрофилы (первыми мигрируют в грануляционную ткань) и макрофаги являются фагоцитами, что обеспечивает резорбционную и паракринные функции [41–43].

Межклеточное вещество грануляционной ткани

Межклеточное вещество грануляционной ткани отличается по составу от вещества рых-

лой волокнистой соединительной ткани [43]. Для аморфного вещества грануляционной ткани характерны следующие особенности:

1. Высокая степень гидратации [44].
2. Высокая мягкость, податливость на уровне микротопографии [28]. Снятие механического напряжения или снижение жесткости межклеточного вещества, как было показано, вызывает апоптоз, а также снижение экспрессии актина α -SM и сократительной способности миофибробластов [45]. Это является своеобразным защитным механизмом, препятствующим избыточной трансдифференцировке в миофибробласты. Было показано, что фибробласты, культивируемые в мягких трехмерных (3D) коллагеновых гелях, демонстрируют небольшое развитие стрессовых волокон [46]. Напротив, фибробласты, выращенные в более жестких коллагеновых матрицах, образуют стрессовые волокна и полноценные фокальные контакты, хотя они все еще не экспрессируют актин в составе стресс-волокон. Выраженный микрорельеф матрикса также способствует дифференцировке фибробластов и потенцирует эффекты факторов роста [47]. Высокая жесткость межклеточного вещества – большая концентрация коллагенового матрикса в трехмерных культурах либо *in vivo* в межклеточном веществе рубцовой и фиброзной тканях – вместе со стимуляцией влиянием фактора роста от TGF- β 1 способна индуцировать полную дифференцировку фибробластов в миофибробласты [48]. Сама сократительная природа миофибробластов ведет к увеличению жесткости и механическому стрессу внеклеточного матрикса по мере заживления, что может приводить к возникновению петли положительной обратной связи, когда повышенный механический стресс стимулирует дифференцировку миофибробластов, а также увеличивает их выживаемость [49]. По этой причине механическая обратная связь считается важной при возникновении патологических состояний, таких как контрактуры после травм.

3. Облегченная миграция клеток. Клеточно-связывающий домен фибронектина, ответственный за связывание с интегринами мигрирующих клеток, состоит из аминокислотной

последовательности -Arg-Gly-Asp-Ser-. Формирование контактов «интегрин–волоконно» облегчает миграцию вдоль волокон фибронектина [50]. В отсутствие сигналов, возникающих при прикреплении интегринов к компонентам межклеточного вещества, многие клетки претерпевают апоптоз.

4. Высокие концентрации биоактивных веществ. Фибронектиновый компонент внеклеточного матрикса связывается с многочисленными молекулами и взаимодействует с коллагеном, фибрином, гепарином и специфическими мембранными рецепторами на эффекторных клетках. Молекулы биологически активных веществ способны длительное время накапливаться в межклеточном матриксе и принимать участие в регуляции пролиферации, миграции и дифференцировки клеток грануляционной ткани [51]. Например, факторы роста, накапливающиеся в межклеточном веществе, такие как PDGF и TGF, стимулируют пролиферацию и миграцию клеток, а также продукцию молекул межклеточного вещества фибробластами. Кроме того, наблюдается постоянное увеличение количества коллагеназы и других ферментов, ответственных за деградацию коллагена [44].

Волокна грануляционной ткани состоят из коллагена III типа, который представляет собой быстро продуцируемую, механически более слабую форму коллагена. Эластические волокна в грануляционной ткани отсутствуют [32].

Функции грануляционной ткани

Грануляционная ткань – это разновидность соединительной ткани, которая выполняет три основные функции:

- формирует зону облегченной миграции для эпителиоцитов (реэпителизация) и других мигрирующих клеток;
- пролиферативная, формообразующая – заполняет рану от основания новой тканью и сосудистой сетью;
- защитная – заменяет погибшую ткань до замещения рубцовой тканью.

Фиброзная ткань рубца

Формирование фиброзной ткани рубца из грануляционной ткани в ране запускается на

этапе ремоделирования. Он связан с реорганизацией грануляционной ткани в плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань. Молодая рубцовая ткань занимает промежуточное положение.

Процесс преобразования рубца называют его инволюцией. Синтез межклеточного вещества не прекращается полностью, но значительно сокращается, а синтезированные компоненты модифицируются по мере ремоделирования матрицы. Постепенно коллаген III типа, основной компонент грануляционной ткани, заменяется зрелым коллагеном I типа, более устойчивым к механическим нагрузкам. Наконец, снова появляется эластин, который способствует эластичности кожи и отсутствует в грануляционной ткани. Развивается апоптоз миофибробластов и клеток сосудов [32, 52].

По мере созревания рубца количество сосудов в рубцовой ткани и суммарная площадь их просвета уменьшаются. В созревшем рубце количество сосудов уменьшено более чем в 3 раза по сравнению с интактной кожей [39]. Ангиогенез подавляется на конечных стадиях формирования фиброзной ткани рубца [53]. По мере снижения тканевой гипоксии и стихания воспаления уровень факторов роста в ране уменьшается. Перициты секретируют ингибирующую форму активированного TGF- β , которая стабилизирует эндотелиальные клетки и пре-

пятствует пролиферации сосудов [53]. Однако рост экспрессии VEGF и увеличение плотности микрососудов пролонгируются в рубцовой ткани и свидетельствуют о том, что структурное ремоделирование продолжается. Этот этап может продолжаться от месяцев до двух лет [54]. Если на этом этапе возникает дисбаланс между описанными выше механизмами, возможно чрезмерное заживление раны, ведущее к гипертрофическому либо келлоидному рубцеванию, или хроническая рана, приводящая к образованию стойкой грануляционной ткани [35], или формирование атрофического рубца – стрии [55].

Таким образом, грануляционную ткань можно рассматривать как временную соединительную ткань, являющуюся одним из примеров дедифференцировки, протекающей не только на клеточном, но и на тканевом уровне. Это позволяет воспроизводить гистогенез соединительных тканей в постэмбриональном онтогенезе.

Основными клетками грануляционной ткани являются миофибробласты, а ее межклеточное вещество, в отличие от межклеточного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани, обладает меньшей механической жесткостью и большей гидратированностью, что обеспечивает активную миграцию клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Григорова А.Н., Владимирова О.В., Минаев С.В., Сирак А.Г., Долгашова М.А., Любанская О.В., Магомедова О.Г. Роль морфофункциональных взаимодействий клеточных структур соединительной ткани в патогенезе патологического рубцеобразования у детей // *Forcipe*. 2020. Т. 3, № S2. С. 45–48.
2. Маркелова М.В., Резник Л.Б., Кононов А.В., Дзюба Г.Г., Силантьев В.Н., Турушев М.А., Кузнецов Н.К. Влияние радиочастотной абляции на гисто- и фиброархитектонику подошвенного апоневроза у собак при фасциопатии, моделированной аллпростадиллом // *Журн. анатомии и гистопатологии*. 2020. Т. 9, № 1. С. 56–63. DOI: [10.18499/2225-7357-2020-9-1-56-63](https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-56-63)
3. Воронцова З.А., Ноздреватых А.А., Образцова А.Е. Экспериментально-клиническое обоснование использования мази эбермин в местном лечении ран (краткий обзор литературы) // *Вестн. новых мед. технологий*. 2021. Т. 28, № 1. С. 41–44. DOI: [10.24412/1609-2163-2021-1-41-44](https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-41-44)
4. Ковалев Г.А., Чиж Н.А., Волина В.В., Белочкина И.В., Михайлова И.П., Мусатова И.Б. Морфологическое исследование тканей после минно-взрывной травмы в эксперименте // *Морфология*. 2019. Т. 13, № 2. С. 45–53. DOI: [10.26641/1997-9665.2019.2.45-53](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.2.45-53)

5. Фисталь Э.Я., Попандоуло А.Г., Солошенко В.В., Мовчан К.Н., Романенков Н.С., Яковенко О.И., Гедгафов Р.М. Об эффективности клеточных технологий при пластическом закрытии обширных дефектов мягких тканей // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2020. № 3(71). С. 88–92.

6. Гимранов В.В., Гиниятуллин И.Т. Влияние субтилиновой мази на морфологические показатели заживления ран у кроликов // Вестн. Башкир. гос. аграр. ун-та. 2019. № 4(52). С. 80–85. DOI: [10.31563/1684-7628-2019-52-4-80-86](https://doi.org/10.31563/1684-7628-2019-52-4-80-86)

7. Шаповалова Е.Ю., Демяшкин Г.А., Бойко Т.А., Барановский Ю.Г., Морозова М.Н., Барановский А.Г., Агеева Е.С. Влияние ауто- и ксеногенных фибробластов и дермального эквивалента на содержание макрофагов в грануляционной ткани ишемизированной раны кожи на 12 сутки регенеративного гистогенеза // Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2019. Т. 14, № 1-2. С. 255–260. DOI: [10.14300/mnnc.2019.14028](https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14028)

8. Martin P., Nunan R. Cellular and Molecular Mechanisms of Repair in Acute and Chronic Wound Healing // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 173, № 2. P. 370–378. DOI: [10.1111/bjd.13954](https://doi.org/10.1111/bjd.13954)

9. Гилевич И.В., Сотниченко А.С., Поляков А.В., Богданов С.Б., Мелконян К.И., Медведева Л.А., Порханов В.А. Морфологический анализ результатов комплексного подхода к лечению ожоговой раны с применением дермальных фибробластов // Гены и Клетки. 2019. Т. 14, № 5. С. 61–62.

10. Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 4. Art. № 1306. DOI: [10.3390/ijms21041306](https://doi.org/10.3390/ijms21041306)

11. Fan D., Xia Q., Wu S., Ye S., Liu L., Wang W., Guo X., Liu Z. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Cesarean Section Skin Scars: Study Protocol for a Randomized, Controlled Trial // Trials. 2018. Vol. 19, № 1. Art. № 155. DOI: [10.1186/s13063-018-2478-x](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2478-x)

12. Lassance L., Marino G.K., Medeiros C.S., Thangavadivel S., Wilson S.E. Fibrocyte Migration, Differentiation and Apoptosis During the Corneal Wound Healing Response to Injury // Exp. Eye Res. 2018. Vol. 170. P. 177–187. DOI: [10.1016/j.exer.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.018)

13. Yang L., Scott P.G., Dodd C., Medina A., Jiao H., Shankowsky H.A., Ghahary A., Tredget E.E. Identification of Fibrocytes in Postburn Hypertrophic Scar // Wound Repair Regen. 2005. Vol. 13, № 4. P. 398–404. DOI: [10.1111/j.1067-1927.2005.130407.x](https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130407.x)

14. Roifé D., Fleming J.B., Gomer R.H. Fibrocytes in the Tumor Microenvironment // Adv. Exp. Med. Biol. 2020. Vol. 1224. P. 79–85. DOI: [10.1007/978-3-030-35723-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_6)

15. Zhang K., Yang X., Zhao Q., Li Z., Fu F., Zhang H., Zheng M., Zhang S. Molecular Mechanism of Stem Cell Differentiation into Adipocytes and Adipocyte Differentiation of Malignant Tumor // Stem Cells Int. 2020. Vol. 2020. Art. № 8892300. DOI: [10.1155/2020/8892300](https://doi.org/10.1155/2020/8892300)

16. Alibardi L. Ultrastructural Analysis of Early Regenerating Lizard Tail Suggests That a Process of Dedifferentiation Is Involved in the Formation of the Regenerative Blastema // J. Morphol. 2018. Vol. 279, № 8. P. 1171–1184. DOI: [10.1002/jmor.20838](https://doi.org/10.1002/jmor.20838)

17. Dai Y., Jin K., Feng X., Ye J., Gao C. Regeneration of Different Types of Tissues Depends on the Interplay of Stem Cells-Laden Constructs and Microenvironments *in vivo* // Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2019. Vol. 94. P. 938–948. DOI: [10.1016/j.msec.2018.10.035](https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.035)

18. Alhadj M., Bansal P., Goyal A. Physiology, Granulation Tissue // StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554402/> (дата обращения: 30.10.2021).

19. Pakshir P., Hinz B. The Big Five in Fibrosis: Macrophages, Myofibroblasts, Matrix, Mechanics, and Miscommunication // Matrix Biol. 2018. Vol. 68–69. P. 81–93. DOI: [10.1016/j.matbio.2018.01.019](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.019)

20. Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R.A., Hearn S., Simon J., Miething C., Lowe S.W. Senescence of Activated Stellate Cells Limits Liver Fibrosis // Cell. 2008. Vol. 134, № 4. P. 657–667. DOI: [10.1016/j.cell.2008.06.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.049)

21. Demaria M., Ohtani N., Youssef S.A., Rodier F., Toussaint W., Mitchell J.R., Laberge R.-M., Vijg J., Van Steeg H., Dollé M.E., Hoeijmakers J.H., de Bruin A., Hara E., Campisi J. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing Through Secretion of PDGF-AA // Dev. Cell. 2014. Vol. 31. P. 722–733. DOI: [10.1016/j.devcel.2014.11.012](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.11.012)

22. Hoare M., Ito Y., Kang T.W., Weekes M.P., Matheson N.J., Patten D.A., Shetty S., Parry A.J., Menon S., Salama R., Antrobus R., Tomimatsu K., Howat W., Lehner P.J., Zender L., Narita M. NOTCH1 Mediates a Switch Between Two Distinct Secretomes During Senescence // Nat. Cell Biol. 2016. Vol. 18, № 9. P. 979–992. DOI: [10.1038/ncb3397](https://doi.org/10.1038/ncb3397)

23. Acosta J.C., Banito A., Wuestefeld T., Georgilis A., Janich P., Morton J.P., Athineos D., Kang T.W., Lasitschka F., Andrulis M., Pascual G., Morris K.J., Khan S., Jin H., Dharmalingam G., Snijders A.P., Carroll T., Capper D., Pritchard C., Inman G.J., Longerich T., Sansom O.J., Benitah S.A., Zender L., Gil J. A Complex Secretory Program Orchestrated by the Inflammation Controls Paracrine Senescence // *Nat. Cell Biol.* 2013. Vol. 15, № 8. P. 978–990. DOI: [10.1038/ncb2784](https://doi.org/10.1038/ncb2784)

24. Nelson G., Wordsworth J., Wang C., Jurk D., Lawless C., Martin-Ruiz C., von Zglinicki T. A Senescent Cell Bystander Effect: Senescence-Induced Senescence // *Aging Cell.* 2012. Vol. 11, № 2. P. 345–349. DOI: [10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x)

25. Schafer M.J., White T.A., Iijima K., Haak A.J., Ligresti G., Atkinson E.J., Oberg A.L., Birch J., Salmonowicz H., Zhu Y., Mazula D.L., Brooks R.W., Fuhrmann-Stroissnigg H., Pirtskhalava T., Prakash Y.S., Tchkonja T., Robbins P.D., Aubry M.C., Passos J.F., Kirkland J.L., Tschumperlin D.J., Kita H., LeBrasseur N.K. Cellular Senescence Mediates Fibrotic Pulmonary Disease // *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8. Art. № 14532. DOI: [10.1038/ncomms14532](https://doi.org/10.1038/ncomms14532)

26. Ribatti D., Tamma R. Giulio Gabbiani and the Discovery of Myofibroblasts // *Inflamm. Res.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 241–245. DOI: [10.1007/s00011-018-01211-x](https://doi.org/10.1007/s00011-018-01211-x)

27. Kattan W.M., Alarfaj S.F., Alnooh B.M., Alsaif H.F., Alabdul Karim H.S., Al-Qattan N.M., Al-Qattan M.M., El-Sayed A.A. Myofibroblast-Mediated Contraction // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2017. Vol. 27, № 1. P. 38–43.

28. Bagalad B.S., Mohan Kumar K.P., Puneeth H.K. Myofibroblasts: Master of Disguise // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2017. Vol. 21, № 3. P. 462–463. DOI: [10.4103/jomfp.JOMFP_146_15](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_146_15)

29. Yuan Q., Tan R.J., Liu Y. Myofibroblast in Kidney Fibrosis: Origin, Activation, and Regulation // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1165. P. 253–283. DOI: [10.1007/978-981-13-8871-2_12](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_12)

30. Salton F., Volpe M.C., Confalonieri M. Epithelial–Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, № 4. Art. № 83. DOI: [10.3390/medicina55040083](https://doi.org/10.3390/medicina55040083)

31. Hinz B., Mastrangelo D., Iselin C.E., Chaponnier C., Gabbiani G. Mechanical Tension Controls Granulation Tissue Contractile Activity and Myofibroblast Differentiation // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 159, № 3. P. 1009–1020. DOI: [10.1016/S0002-9440\(10\)61776-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61776-2)

32. Darby I.A., Laverdet B., Bonté F., Desmoulière A. Fibroblasts and Myofibroblasts in Wound Healing // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2014. Vol. 7. P. 301–311. DOI: [10.2147/CCID.S50046](https://doi.org/10.2147/CCID.S50046)

33. Hinz B. Formation and Function of the Myofibroblast During Tissue Repair // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127, № 3. P. 526–537. DOI: [10.1038/sj.jid.5700613](https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700613)

34. Razdan N., Vasileopoulos T., Herbig U. Telomere Dysfunction Promotes Transdifferentiation of Human Fibroblasts into Myofibroblasts // *Aging Cell.* 2018. Vol. 17, № 6. Art. № e12838. DOI: [10.1111/ace1.12838](https://doi.org/10.1111/ace1.12838)

35. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier C., Brown R.A. Myofibroblasts and Mechano-Regulation of Connective Tissue Remodelling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. Vol. 3. P. 349–363. DOI: [10.1038/nrm809](https://doi.org/10.1038/nrm809)

36. Petrov V.V., van Pelt J.F., Vermeesch J.R., Van Duppen V.J., Vekemans K., Fagard R.H., Lijnen P.J. TGF- β_1 -Induced Cardiac Myofibroblasts Are Nonproliferating Functional Cells Carrying DNA Damages // *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314. P. 1480–1494. DOI: [10.1016/j.yexcr.2008.01.014](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.01.014)

37. Shook B.A., Wasko R.R., Mano O., Rutenberg-Schoenberg M., Rudolph M.C., Zirak B., Rivera-Gonzalez G.C., López-Giráldez F., Zarini S., Rezza A., Clark D.A., Rendl M., Rosenblum M.D., Gerstein M.B., Horsley V. Dermal Adipocyte Lipolysis and Myofibroblast Conversion Are Required for Efficient Skin Repair // *Cell Stem Cell.* 2020. Vol. 26, № 6. P. 880–895. Art. № e6. DOI: [10.1016/j.stem.2020.03.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.013)

38. Breen E., Tang K., Olfert M., Knapp A., Wagner P. Skeletal Muscle Capillarity During Hypoxia: VEGF and Its Activation // *High Alt. Med. Biol.* 2008. Vol. 9, № 2. P. 158–166. DOI: [10.1089/ham.2008.1010](https://doi.org/10.1089/ham.2008.1010)

39. Филиппова О.В., Афоничев К.А., Красногорский И.Н., Вашетко Р.В. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования // *Ортопедия, травматология и восстановит. хирургия дет. возраста*. 2017. Т. 5, вып. 3. С. 25–35. DOI: [10.17816/PTORS5325-36](https://doi.org/10.17816/PTORS5325-36)

40. Ma J., Wang Q., Fei T., Han J.-D.J., Chen Y.-G. MCP-1 Mediates TGF- β -Induced Angiogenesis by Stimulating Vascular Smooth Muscle Cell Migration // *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 987–994. DOI: [10.1182/blood-2006-07-036400](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-036400)

41. Wallace H.A., Basehore B.M., Zito P.M. Wound Healing Phases // *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/> (дата обращения: 15.11.2021).

42. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 58, № 3. P. 298–312. DOI: [10.1007/s12016-019-08729-w](https://doi.org/10.1007/s12016-019-08729-w)

43. Ellis S., Lin E.J., Tartar D. Immunology of Wound Healing // *Curr. Dermatol. Rep.* 2018. Vol. 7, № 4. P. 350–358. DOI: [10.1007/s13671-018-0234-9](https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9)
44. Dudas M., Wysocki A., Gelpi B., Tuan T.-L. Memory Encoded Throughout Our Bodies: Molecular and Cellular Basis of Tissue Regeneration // *Pediatr. Res.* 2008. Vol. 63, № 5. P. 502–512. DOI: [10.1203/PDR.0b013e31816a7453](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31816a7453)
45. Wipff P.-J., Rifkin D.B., Meister J.-J., Hinz B. Myofibroblast Contraction Activates Latent TGF- β 1 from the Extracellular Matrix // *J. Cell Biol.* 2007. Vol. 179, № 6. P. 1311–1323. DOI: [10.1083/jcb.200704042](https://doi.org/10.1083/jcb.200704042)
46. Yeung T., Georges P.C., Flanagan L.A., Marg B., Ortiz M., Funaki M., Zahir N., Ming W., Weaver V., Janmey P.A. Effects of Substrate Stiffness on Cell Morphology, Cytoskeletal Structure, and Adhesion // *Cell Motil. Cytoskeleton.* 2005. Vol. 60, № 1. P. 24–34.
47. Iglin V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M., Kuchur O.A., Nikanorova V.G., Sharsheeva A., Chrishtop V.V., Vinogradov A.V. Effect of Sol–Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020. Vol. 6, № 8. P. 4397–4400. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.0c00721](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00721)
48. Goffin J.M., Pittet P., Csucs G., Lussi J.W., Meister J.-J., Hinz B. Focal Adhesion Size Controls Tension-Dependent Recruitment of α -Smooth Muscle Actin to Stress Fibers // *J. Cell Biol.* 2006. Vol. 172, № 2. P. 259–268. DOI: [10.1083/jcb.200506179](https://doi.org/10.1083/jcb.200506179)
49. Aarabi S., Bhatt K.A., Shi Y., Paterno J., Chang E.I., Loh S.A., Holmes J.W., Longaker M.T., Yee H., Gurtner G.C. Mechanical Load Initiates Hypertrophic Scar Formation Through Decreased Cellular Apoptosis // *FASEB J.* 2007. Vol. 21, № 12. P. 3250–3261.
50. Schultz S.S. Adult Stem Cell Application in Spinal Cord Injury // *Curr. Drug Targets.* 2005. Vol. 6, № 1. P. 63–73. DOI: [10.2174/1389450053345046](https://doi.org/10.2174/1389450053345046)
51. Macri L., Silverstein D., Clark R.A.F. Growth Factor Binding to the Pericellular Matrix and Its Importance in Tissue Engineering // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007. Vol. 59. P. 1366–1381. DOI: [10.1016/j.addr.2007.08.015](https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.015)
52. Lee H.J., Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 3. Art. № 711. DOI: [10.3390/ijms19030711](https://doi.org/10.3390/ijms19030711)
53. Kumar I., Staton C.A., Cross S.S., Reed M.W., Brown N.J. Angiogenesis, Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Human Surgical Wounds // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96, № 12. P. 1484–1491. DOI: [10.1002/bjs.6778](https://doi.org/10.1002/bjs.6778)
54. McCarty M.F., Bielenberg D.R., Nilsson M.B., Gershenwald J.E., Barnhill R.L., Ahearne P., Bucana C.D., Fidler I.J. Epidermal Hyperplasia Overlying Human Melanoma Correlates with Tumour Depth and Angiogenesis // *Melanoma Res.* 2003. Vol. 13, № 4. P. 379–387. DOI: [10.1097/00008390-200308000-00007](https://doi.org/10.1097/00008390-200308000-00007)
55. Shaw T.J., Martin P. Wound Repair at a Glance // *J. Cell Sci.* 2009. Vol. 122, pt. 18. P. 3209–3213. DOI: [10.1242/jcs.031187](https://doi.org/10.1242/jcs.031187)

References

1. Grigorova A.N., Vladimirova O.V., Minaev S.V., Sirak A.G., Dolgashova M.A., Lyubanskaya O.V., Magomedova O.G. Rol' morfofunktsional'nykh vzaimodeystviy kletochnykh struktur soedinitel'noy tkani v patogeneze patologicheskogo rubtseobrazovaniya u detey [The Role of Morphofunctional Interactions of Cellular Structures of Connective Tissue in the Pathogenesis of Pathological Scarring in Children]. *Forcipe*, 2020, vol. 3, no. S2, pp. 45–48.
2. Markelova M.V., Reznik L.B., Kononov A.V., Dzyuba G.G., Silant'ev V.N., Turushev M.A., Kuznetsov N.K. Radiofrequency Ablation Effect on Histo- and Fibroarchitectonics of Plantar Aponeurosis in Dogs with Fasciopathy Simulated by Alprostadil. *J. Anat. Histopathol.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 56–63 (in Russ.). DOI: [10.18499/2225-7357-2020-9-1-56-63](https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-56-63)
3. Vorontsova Z.A., Nozdrevatykh A.A., Obraztsova A.E. Eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya mazi ebermin v mestnom lechenii ran (kratkiy obzor literatury) [Experimental and Clinical Justification of the Use of Hebermin Ointment in Local Treatment of Wounds (Brief Literature Report)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, 2021, vol. 28, no. 1, pp. 41–44. DOI: [10.24412/1609-2163-2021-1-41-44](https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-41-44)
4. Kovalov G.A., Chizh N.A., Volina V.V., Belochkina I.V., Mikhailova I.P., Musatova I.B. Morphological Investigation of Tissues Following Experimental Mine-Blast Trauma. *Morfologiya*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 45–53 (in Russ.). DOI: [10.26641/1997-9665.2019.2.45-53](https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.2.45-53)
5. Fistal' E.Ya., Popandopulo A.G., Soloshenko V.V., Movchan K.N., Romanenkov N.S., Yakovenko O.I., Gedgafov R.M. Ob effektivnosti kletochnykh tekhnologiy pri plasticheskom zakrytii obshirnykh defektov myagkikh tkaney [About the Effectiveness of Cell Technologies in Extensive Soft Tissue Defects Plasty]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*, 2020, no. 3, pp. 88–92.

6. Gimranov V.V., Giniyatullin I.T. Vliyanie subtilinovoy mazi na morfologicheskie pokazateli zazhivleniya ran u krolikov [Effect of Subtilin Ointment on Morphological Indicators of Wound Healing in Rabbit]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2019, no. 4, pp. 80–85. DOI: [10.31563/1684-7628-2019-52-4-80-86](https://doi.org/10.31563/1684-7628-2019-52-4-80-86)
7. Shapovalova E.Yu., Demyashkin G.A., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G., Morozova M.N., Baranovskiy A.G., Ageeva E.S. Influence of Auto- and Xenogeneic Fibroblasts and Dermal Equivalent on Macrophage Content in Granulation Tissue of Ischemic Cutaneous Wound on the 12 Day of Regenerative Histogenesis. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza*, 2019, vol. 14, no. 1-2, pp. 255–260 (in Russ.). DOI: [10.14300/mnnc.2019.14028](https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14028)
8. Martin P., Nunan R. Cellular and Molecular Mechanisms of Repair in Acute and Chronic Wound Healing. *Br. J. Dermatol.*, 2015, vol. 173, no. 2, pp. 370–378. DOI: [10.1111/bjd.13954](https://doi.org/10.1111/bjd.13954)
9. Gilevich I.V., Sotnichenko A.S., Polyakov A.V., Bogdanov S.B., Melkonyan K.I., Medvedeva L.A., Porkhanov V.A. Morfologicheskii analiz rezul'tatov kompleksnogo podkhoda k lecheniyu ozhogovoy rany s primeneniem dermal'nykh fibroblastov [Morphological Analysis of the Results of an Integrated Approach to the Treatment of Burn Wounds Using Dermal Fibroblasts]. *Geny i Kletki*, 2019, vol. 14, no. 5, pp. 61–62.
10. Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 4. Art. no. 1306. DOI: [10.3390/ijms21041306](https://doi.org/10.3390/ijms21041306)
11. Fan D., Xia Q., Wu S., Ye S., Liu L., Wang W., Guo X., Liu Z. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Cesarean Section Skin Scars: Study Protocol for a Randomized, Controlled Trial. *Trials*, 2018, vol. 19, no. 1. Art. no. 155. DOI: [10.1186/s13063-018-2478-x](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2478-x)
12. Lassance L., Marino G.K., Medeiros C.S., Thangavadivel S., Wilson S.E. Fibrocyte Migration, Differentiation and Apoptosis During the Corneal Wound Healing Response to Injury. *Exp. Eye Res.*, 2018, vol. 170, pp. 177–187. DOI: [10.1016/j.exer.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.018)
13. Yang L., Scott P.G., Dodd C., Medina A., Jiao H., Shankowsky H.A., Ghahary A., Tredget E.E. Identification of Fibrocytes in Postburn Hypertrophic Scar. *Wound Repair Regen.*, 2005, vol. 13, no. 4, pp. 398–404. DOI: [10.1111/j.1067-1927.2005.130407.x](https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130407.x)
14. Roife D., Fleming J.B., Gomer R.H. Fibrocytes in the Tumor Microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, vol. 1224, pp. 79–85. DOI: [10.1007/978-3-030-35723-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_6)
15. Zhang K., Yang X., Zhao Q., Li Z., Fu F., Zhang H., Zheng M., Zhang S. Molecular Mechanism of Stem Cell Differentiation into Adipocytes and Adipocyte Differentiation of Malignant Tumor. *Stem Cells Int.*, 2020, vol. 2020. Art. no. 8892300. DOI: [10.1155/2020/8892300](https://doi.org/10.1155/2020/8892300)
16. Alibardi L. Ultrastructural Analysis of Early Regenerating Lizard Tail Suggests That a Process of Dedifferentiation Is Involved in the Formation of the Regenerative Blastema. *J. Morphol.*, 2018, vol. 279, no. 8, pp. 1171–1184. DOI: [10.1002/jmor.20838](https://doi.org/10.1002/jmor.20838)
17. Dai Y., Jin K., Feng X., Ye J., Gao C. Regeneration of Different Types of Tissues Depends on the Interplay of Stem Cells-Laden Constructs and Microenvironments *in vivo*. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2019, vol. 94, pp. 938–948. DOI: [10.1016/j.msec.2018.10.035](https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.035)
18. Alhajj M., Bansal P., Goyal A. Physiology, Granulation Tissue. *StatPearls*. Treasure Island, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554402/> (accessed: 30 October 2021).
19. Pakshir P., Hinz B. The Big Five in Fibrosis: Macrophages, Myofibroblasts, Matrix, Mechanics, and Miscommunication. *Matrix Biol.*, 2018, vols. 68–69, pp. 81–93. DOI: [10.1016/j.matbio.2018.01.019](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.019)
20. Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R.A., Hearn S., Simon J., Miething C., Lowe S.W. Senescence of Activated Stellate Cells Limits Liver Fibrosis. *Cell*, 2008, vol. 134, no. 4, pp. 657–667. DOI: [10.1016/j.cell.2008.06.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.049)
21. Demaria M., Ohtani N., Youssef S.A., Rodier F., Toussaint W., Mitchell J.R., Laberge R.-M., Vijg J., Van Steeg H., Dollé M.E., Hoeijmakers J.H., de Bruin A., Hara E., Campisi J. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing Through Secretion of PDGF-AA. *Dev. Cell*, 2014, vol. 31, no. 6, pp. 722–733. DOI: [10.1016/j.devcel.2014.11.012](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.11.012)
22. Hoare M., Ito Y., Kang T.W., Weekes M.P., Matheson N.J., Patten D.A., Shetty S., Parry A.J., Menon S., Salama R., Antrobus R., Tomimatsu K., Howat W., Lehner P.J., Zender L., Narita M. NOTCH1 Mediates a Switch Between Two Distinct Secretomes During Senescence. *Nat. Cell Biol.*, 2016, vol. 18, no. 9, pp. 979–992. DOI: [10.1038/ncb3397](https://doi.org/10.1038/ncb3397)
23. Acosta J.C., Banito A., Wuestefeld T., Georgilis A., Janich P., Morton J.P., Athineos D., Kang T.W., Lasitschka F., Andrulis M., Pascual G., Morris K.J., Khan S., Jin H., Dharmalingam G., Snijders A.P., Carroll T., Capper D., Pritchard C., Inman G.J., Longrich T., Sansom O.J., Benitah S.A., Zender L., Gil J. A Complex Secretory Program Orchestrated by the Inflammasome Controls Paracrine Senescence. *Nat. Cell Biol.*, 2013, vol. 15, no. 8, pp. 978–990. DOI: [10.1038/ncb2784](https://doi.org/10.1038/ncb2784)

24. Nelson G., Wordsworth J., Wang C., Jurk D., Lawless C., Martin-Ruiz C., von Zglinicki T. A Senescent Cell Bystander Effect: Senescence-Induced Senescence. *Aging Cell*, 2012, vol. 11, no. 2, pp. 345–349. DOI: [10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x)
25. Schafer M.J., White T.A., Iijima K., Haak A.J., Ligresti G., Atkinson E.J., Oberg A.L., Birch J., Salmonowicz H., Zhu Y., Mazula D.L., Brooks R.W., Fuhrmann-Stroissnigg H., Pirtskhalava T., Prakash Y.S., Tchkonja T., Robbins P.D., Aubry M.C., Passos J.F., Kirkland J.L., Tschumperlin D.J., Kita H., LeBrasseur N.K. Cellular Senescence Mediates Fibrotic Pulmonary Disease. *Nat. Commun.*, 2017, vol. 8. Art. no. 14532. DOI: [10.1038/ncomms14532](https://doi.org/10.1038/ncomms14532)
26. Ribatti D., Tamma R. Giulio Gabbiani and the Discovery of Myofibroblasts. *Inflamm. Res.*, 2019, vol. 68, no. 3, pp. 241–245. DOI: [10.1007/s00011-018-01211-x](https://doi.org/10.1007/s00011-018-01211-x)
27. Kattan W.M., Alarfaj S.F., Alnooh B.M., Alsaif H.F., Alabdul Karim H.S., Al-Qattan N.M., Al-Qattan M.M., El-Sayed A.A. Myofibroblast-Mediated Contraction. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 38–43.
28. Bagalad B.S., Mohan Kumar K.P., Puneeth H.K. Myofibroblasts: Master of Disguise. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 462–463. DOI: [10.4103/jomfp.JOMFP_146_15](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_146_15)
29. Yuan Q., Tan R.J., Liu Y. Myofibroblast in Kidney Fibrosis: Origin, Activation, and Regulation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, vol. 1165, pp. 253–283. DOI: [10.1007/978-981-13-8871-2_12](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_12)
30. Salton F., Volpe M.C., Confalonieri M. Epithelial–Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (Kaunas)*, 2019, vol. 55, no. 4. Art. no. 83. DOI: [10.3390/medicina55040083](https://doi.org/10.3390/medicina55040083)
31. Hinz B., Mastrangelo D., Iselin C.E., Chaponnier C., Gabbiani G. Mechanical Tension Controls Granulation Tissue Contractile Activity and Myofibroblast Differentiation. *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 159, no. 3, pp. 1009–1020. DOI: [10.1016/S0002-9440\(10\)61776-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61776-2)
32. Darby I.A., Laverdet B., Bonté F., Desmoulière A. Fibroblasts and Myofibroblasts in Wound Healing. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2014, vol. 7, pp. 301–311. DOI: [10.2147/CCID.S50046](https://doi.org/10.2147/CCID.S50046)
33. Hinz B. Formation and Function of the Myofibroblast During Tissue Repair. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, vol. 127, no. 3, pp. 526–537. DOI: [10.1038/sj.jid.5700613](https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700613)
34. Razdan N., Vasilopoulos T., Herbig U. Telomere Dysfunction Promotes Transdifferentiation of Human Fibroblasts into Myofibroblasts. *Aging Cell*, 2018, vol. 17, no. 6. Art. no. e12838. DOI: [10.1111/acel.12838](https://doi.org/10.1111/acel.12838)
35. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier C., Brown R.A. Myofibroblasts and Mechano-Regulation of Connective Tissue Remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, vol. 3, pp. 349–363. DOI: [10.1038/nrm809](https://doi.org/10.1038/nrm809)
36. Petrov V.V., van Pelt J.F., Vermeesch J.R., Van Duppen V.J., Vekemans K., Fagard R.H., Lijnen P.J. TGF- β -Induced Cardiac Myofibroblasts Are Nonproliferating Functional Cells Carrying DNA Damages. *Exp. Cell Res.*, 2008, vol. 314, no. 7, pp. 1480–1494. DOI: [10.1016/j.yexcr.2008.01.014](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.01.014)
37. Shook B.A., Wasko R.R., Mano O., Rutenberg-Schoenberg M., Rudolph M.C., Zirak B., Rivera-Gonzalez G.C., López-Giráldez F., Zarini S., Rezza A., Clark D.A., Rendl M., Rosenblum M.D., Gerstein M.B., Horsley V. Dermal Adipocyte Lipolysis and Myofibroblast Conversion Are Required for Efficient Skin Repair. *Cell Stem Cell*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 880–895. Art. no. e6. DOI: [10.1016/j.stem.2020.03.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.013)
38. Breen E., Tang K., Olfert M., Knapp A., Wagner P. Skeletal Muscle Capillarity During Hypoxia: VEGF and Its Activation. *High Alt. Med. Biol.*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 158–166. DOI: [10.1089/ham.2008.1010](https://doi.org/10.1089/ham.2008.1010)
39. Filippova O.V., Afonichev K.A., Krasnogorsky I.N., Vashetko R.V. Clinical and Morphological Characteristics of the Vascular Bed of Hypertrophic Scar Tissue in Different Periods of Its Formation. *Pediatr. Traumatol. Orthop. Reconstr. Surg.*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 25–35. DOI: [10.17816/PTORSS5325-36](https://doi.org/10.17816/PTORSS5325-36)
40. Ma J., Wang Q., Fei T., Han J.-D.J., Chen Y.-G. MCP-1 Mediates TGF- β -Induced Angiogenesis by Stimulating Vascular Smooth Muscle Cell Migration. *Blood*, 2007, vol. 109, no.3, pp. 987–994. DOI: [10.1182/blood-2006-07-036400](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-036400)
41. Wallace H.A., Basehore B.M., Zito P.M. Wound Healing Phases. *StatPearls*. Treasure Island, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/> (accessed: 15 November 2021).
42. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 58, no. 3, pp. 298–312. DOI: [10.1007/s12016-019-08729-w](https://doi.org/10.1007/s12016-019-08729-w)
43. Ellis S., Lin E.J., Tartar D. Immunology of Wound Healing. *Curr. Dermatol. Rep.*, 2018, vol. 7, no. 4, pp. 350–358. DOI: [10.1007/s13671-018-0234-9](https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9)
44. Dudas M., Wysocki A., Gelpi B., Tuan T.-L. Memory Encoded Throughout Our Bodies: Molecular and Cellular Basis of Tissue Regeneration. *Pediatr. Res.*, 2008, vol. 63, no. 5, pp. 502–512. DOI: [10.1203/PDR.0b013e31816a7453](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31816a7453)
45. Wipff P.-J., Rifkin D.B., Meister J.-J., Hinz B. Myofibroblast Contraction Activates Latent TGF- β 1 from the Extracellular Matrix. *J. Cell Biol.*, 2007, vol. 179, no. 6, pp. 1311–1323. DOI: [10.1083/jcb.200704042](https://doi.org/10.1083/jcb.200704042)

46. Yeung T., Georges P.C., Flanagan L.A., Marg B., Ortiz M., Funaki M., Zahir N., Ming W., Weaver V., Janmey P.A. Effects of Substrate Stiffness on Cell Morphology, Cytoskeletal Structure, and Adhesion. *Cell Motil. Cytoskeleton*, 2005, vol. 60, no. 1, pp. 24–34. DOI: [10.1002/cm.20041](https://doi.org/10.1002/cm.20041)
47. Iglin V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M., Kuchur O.A., Nikonorova V.G., Sharsheeva A., Chrishtop V.V., Vinogradov A.V. Effect of Sol–Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2020, vol. 6, no. 8, pp. 4397–4400. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.0c00721](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00721)
48. Goffin J.M., Pittet P., Csucs G., Lussi J.W., Meister J.-J., Hinz B. Focal Adhesion Size Controls Tension-Dependent Recruitment of α -Smooth Muscle Actin to Stress Fibers. *J. Cell Biol.*, 2006, vol. 172, no. 2, pp. 259–268. DOI: [10.1083/jcb.200506179](https://doi.org/10.1083/jcb.200506179)
49. Aarabi S., Bhatt K.A., Shi Y., Paterno J., Chang E.I., Loh S.A., Holmes J.W., Longaker M.T., Yee H., Gurtner G.C. Mechanical Load Initiates Hypertrophic Scar Formation Through Decreased Cellular Apoptosis. *FASEB J.*, 2007, vol. 21, no. 12, pp. 3250–3261. DOI: [10.1096/fj.07-8218com](https://doi.org/10.1096/fj.07-8218com)
50. Schultz S.S. Adult Stem Cell Application in Spinal Cord Injury. *Curr. Drug Targets*, 2005, vol. 6, no. 1, pp. 63–73. DOI: [10.2174/1389450053345046](https://doi.org/10.2174/1389450053345046)
51. Macri L., Silverstein D., Clark R.A.F. Growth Factor Binding to the Pericellular Matrix and Its Importance in Tissue Engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2007, vol. 59, no. 13, pp. 1366–1381. DOI: [10.1016/j.addr.2007.08.015](https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.015)
52. Lee H.J., Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 3. Art. no. 711. DOI: [10.3390/ijms19030711](https://doi.org/10.3390/ijms19030711)
53. Kumar I., Staton C.A., Cross S.S., Reed M.W., Brown N.J. Angiogenesis, Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Human Surgical Wounds. *Br. J. Surg.*, 2009, vol. 96, no. 12, pp. 1484–1491. DOI: [10.1002/bjs.6778](https://doi.org/10.1002/bjs.6778)
54. McCarty M.F., Bielenberg D.R., Nilsson M.B., Gershenwald J.E., Barnhill R.L., Ahearne P., Bucana C.D., Fidler I.J. Epidermal Hyperplasia Overlying Human Melanoma Correlates with Tumour Depth and Angiogenesis. *Melanoma Res.*, 2003, vol. 13, no. 4, pp. 379–387. DOI: [10.1097/00008390-200308000-00007](https://doi.org/10.1097/00008390-200308000-00007)
55. Shaw T.J., Martin P. Wound Repair at a Glance. *J. Cell Sci.*, 2009, vol. 122, pt. 18, pp. 3209–3213. DOI: [10.1242/jcs.031187](https://doi.org/10.1242/jcs.031187)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z098

Varvara G. Nikonorova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>
Vladimir V. Krishtop* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>
Tat'yana A. Rumyantseva** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-4065>

*ITMO University
(St. Petersburg, Russian Federation)
**Yaroslavl State Medical University
(Yaroslavl, Russian Federation)

GRANULATION TISSUE AS A TYPE OF CONNECTIVE TISSUE (Review)

Currently, there is no consensus among scientists on the place of scar tissue and, in particular, granulation tissue in the classification of fibrous connective tissue. This paper aimed to generalize literature data on the structure and development of fibrous scar tissue. It is demonstrated that granulation tissue is mostly composed of myofibroblasts, along with fibroblasts, as well as old fibroblasts, endothelial cells, and immune cells. Myofibroblasts are characterized by a developed cytoskeleton represented by stress fibers, which ensures active migration of these cells and remodelling of the surrounding intercellular substance. The developed synthetic apparatus of the myofibroblast, in addition to synthesis of the intercellular substance, provides cell paracrine activity, which maintains the homeostasis of the cellular components of granulation tissue. The intercellular substance is represented by type III collagen fibers; elastic fibers are absent. The ground substance has a high degree of hydration and low stiffness and is rich in glycosaminoglycans, collagenases and fibronectin; this greatly facilitates the migration of

myofibroblasts, endotheliocytes and fibrocytes. The ability of the intercellular substance to accumulate growth factors plays an important role in the transdifferentiation of fibrocytes into myofibroblasts. The blood vessels of the granulation tissue are the source of fibrocytes, which play a key role in the formation of granules of the newly formed tissue around the vessel. Myofibroblast apoptosis triggers the differentiation of granulation tissue into dense fibrous loose connective tissue. At the same time, type III collagen is replaced by type I collagen, elastin fibers appear, angiogenesis is inhibited, and mechanisms providing sympathetic innervation of connective tissue are triggered. Thus, granulation tissue can be considered as temporary connective tissue, which is one of the examples of dedifferentiation that occurs not only at the cellular, but also at the tissue level.

Keywords: *fibroblast, myofibroblast, connective tissue, scars, skin, structure of granulation tissue, functions of granulation tissue.*

Поступила 07.10.2021

Принята 20.03.2022

Received 7 October 2021

Accepted 20 March 2022

Corresponding author: Varvara Nikanorova, *address:* ul. Lomonosova 9, St. Petersburg, 191002, Russian Federation; *e-mail:* bgnikon@gmail.com

For citation: Nikanorova V.G., Krishtop V.V., Rummyantseva T.A. Granulation Tissue as a Type of Connective Tissue (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 167–179. DOI: 10.37482/2687-1491-Z098